

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Helena Gmaz

Akne u odrasloj dobi

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Helena Gmaz

Akne u odrasloj dobi

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Zrinke Bukvić Mokos i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

alfa-MSH - alfa melanocitni stimulirajući hormon

BPO – benzoil peroksid

CRH - kortikotropin otpuštajući hormon (engl. corticotropin-releasing hormone)

DHEA – dehidroepiandrosteron

DHEAS – dehidroepiandrosteron sulfat

DHT – dihidrotestosteron

EDF – Europski dermatološki forum

HGL – visoko glikemijsko opterećenje (engl. high glycemic load)

IGF -1 – inzulinu sličan faktor rasta 1 (engl. insulin-like growth factor 1)

IGFBP-1 - protein koji veže inzulinu sličan faktor rasta-1 (engl. insulin-like growth factor-binding protein 1)

IL – interleukin

LGL – nisko glikemijsko opterećenje (engl. low glycemic load)

LH - luteinizirajući hormon

PPAR – peroksisom proliferator - aktivirajući receptor (engl. peroxisome proliferator-activated receptor)

SHBG – globulin koji veže spolne hormone (engl. sex hormone binding globuline)

TLR – toll-like receptor

TNF-alfa – faktor nekroze tumora-alfa (engl. tumor necrosis factor alpha)

5alfa-DHT - 5alfa – dihidrotestosteron

Sadržaj

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD.....1

4. KLINIČKI OBLICI AKNE.....2

5. ETIOPATOGENEZA AKNE.....4

- 5. 1. Pojačano izlučivanje loja.....5
- 5. 1. 1. Receptori žlijezde lojnice.....6
- 5. 1. 1. 1. Receptor za kortikotropin otpuštajući hormon (CRH).....6
- 5. 1. 1. 2. Receptor za alfa melanocitni stimulirajući hormon (alfa-MSH).....7
- 5. 1. 1. 3. Peroksisom proliferator - aktivirajući receptor (PPAR).....7
- 5. 1. 1. 4. Receptor za inzulinu sličan faktor rasta 1 (IGF – 1).....7
- 5. 1. 1. 5. H1 – histaminski receptor.....7
- 5. 1. 1. 6. AR – receptor za androgene.....7
- 5. 2. *Propionibacterium acnes*.....8
- 5. 3. Abnormalna folikularna epitelna proliferacija.....9
- 5. 4. Upalna reakcija i imunološki odgovor.....10

6. AKNE U ODRASLOJ DOBI.....10

- 6. 1. Akne s početkom nakon 25. godine.....11
- 6. 2. Perzistentna akne.....11
- 6. 3. Relaps adolescentne akne u odrasloj dobi.....11

7. EPIDEMIOLOGIJA AKNE U ODRASLOJ DOBI.....12

8. RAZLIKE U KLINIČKOJ PREZENTACIJI AKNE U ODRASLOJ DOBI.....12

9. POSEBNOSTI PATOGENEZE AKNE U ODRASLOJ DOBI I MOGUĆI ETIOLOŠKI ČIMBENICI.....13

- 9. 1. Utjecaj hormona.....13
- 9. 2. Utjecaj menstrualnog ciklusa.....14
- 9. 3. Utjecaj nasljeđa.....14
- 9. 4. Lijekovi.....15
- 9. 5. Utjecaj izloženosti ultraljubičastom zračenju.....15
- 9. 6. Utjecaj klime.....15
- 9. 7. Stres.....15
- 9. 8. Pušenje.....16
- 9. 9. Utjecaj prehrane.....17

10. LIJEČENJE AKNE U ODRASLOJ DOBI.....	18
10. 1. Oralna terapija akne u odrasloj dobi.....	19
10. 1. 1. Oralni kontraceptivi.....	19
10. 1. 2. Antiandrogeni.....	19
10. 1. 3. Izotretinoin.....	20
10. 2. Lokalna terapija akne u odrasloj dobi.....	21
10. 2. 1. Benzoil peroksid.....	21
10. 2. 2. Azelatna kiselina.....	21
10. 2. 3. Salicilna kiselina.....	21
10. 2. 4. Lokalni retinoidi.....	22
10. 2. 5. Lokalni antibiotici.....	22
11. ZAKLJUČAK.....	24
12. ZAHVALE.....	25
13. LITERATURA.....	26
14. ŽIVOTOPIS.....	34

1. SAŽETAK

Akne u odrasloj dobi

Helena Gmaz

Acne vulgaris je multifaktorijska dermatoza složene patogeneze koja zahvaća pilosebacealnu jedinicu. Jedna je od najčešćih kožnih bolesti općenito. Čimbenici koji sudjeluju u nastanku bolesti su brojni poput nasljeđa, hormona i bakterija. Najčešće se pojavljuje na licu, a nešto rjeđe zahvaća područje vrata, ramena, leđa i sternalne regije. *Acne vulgaris* se javlja u 80-85% adolescenata i mlađih odraslih osoba te bolest prosječno traje 5 godina. Donedavno je smatrana bolešću rezerviranom samo za adolescentnu populaciju, međutim bilježi se porast incidencije akne u odrasloj dobi, posebice u žena. Dob od 25 godina uzima se kao granična dob nakon koje se akne definira kao akne u odrasloj dobi. U mnogim slučajevima akne u odrasloj dobi nastavak je bolesti još iz doba adolescencije, a može se raditi i o relapsu bolesti ili prvom pojavljivanju akne nakon 25. godine. Akne u odrasloj dobi češće se pojavljuje u žena, a klinička slika se razvija postupno i po ozbiljnosti je blaga ili umjerena. Najčešće se prezentira upalnim promjenama – papulama, pustulama i upalnim čvorovima koji se uglavnom nalaze na koži donjeg dijela brade te uzduž linije donje čeljusti i na vratu. Kao etiološki čimbenici u nastanku akne u odrasloj dobi spominju se hormoni, menstrualni ciklus, nasljeđe, lijekovi, ultraljubičasto zračenje, klima, stres, pušenje i prehrana. Liječenje akne u odrasloj dobi predstavlja pravi izazov i zahtjeva dugoročnu terapiju održavanja. Akne u odrasloj dobi može imati izrazito negativan psihosocijalni utjecaj na oboljeloga, djelujući na njegovo samopouzdanje te na taj način indirektno utječe na emocionalni, obiteljski i poslovni život oboljele osobe.

Ključne riječi: akne u odrasloj dobi, etiopatogeneza, liječenje

2. SUMMARY

Adult acne

Helena Gmaz

Acne vulgaris is a multifactorial dermatosis with complex pathogenesis that affects the pilosebaceous unit. It is one of the most common skin diseases in general. The factors involved in the occurrence of the disease are numerous, such as genetics, hormones and bacteria. It most often occurs on the face, and less frequently affects the neck, shoulders, back and sternal region. *Acne vulgaris* affects 80-85% of adolescents and young adults and an average duration of the disease is five years. Acne was, until recently, considered as a disease reserved for an adolescent population. However, there is an increase in the incidence of acne in adulthood, especially in women. The age limit for the definition of acne in adulthood is 25 years. In many cases, acne in adulthood is a continuation of the disease from the adolescence, but there can also be a relapse or the first appearance of acne after 25. Acne more often appears in women in adult life, a clinical picture develops gradually and the severity is mild or moderate. The most common clinical presentation are inflammatory lesions - papules, pustules and inflammatory nodules, which are mostly found on the lower part of the chin and along the lines of the jaw and the neck. It is assumed that etiological factors in the development of acne in adulthood include the influence of hormones, the menstrual cycle, genetics, drugs, ultraviolet radiation, climate, stress, smoking and diet. The treatment of acne in adulthood presents a real challenge and requires long-term maintenance therapy. Acne in adults can have extremely negative psychosocial impact on the affected person, acting on his or her confidence, and thus indirectly affects patient's emotional, family and business life.

Key words: adult acne, etiopathogenesis, therapy

3. UVOD

Acne vulgaris su polietiološka dermatoza koja se pojavljuje na seborejičkim područjima u pubertetu. Karakterizira je poremećena keratinizacija sebacealnih folikula sa stvaranjem komedona, posljedičnih upalnih eflorescencija i ožiljaka. Akne je jedna od najčešćih kožnih bolesti općenito. Pojavljuje se u 80-85% adolescenata i mlađih odraslih osoba (Basta – Juzbašić i sur. 2014). Tijekom posljednjeg destljeća akne je prepoznata kao kronično stanje (Thiboutot i sur. 2009). Prve su promjene moguće i prije 10. godine, no najčešće se pojavljuju između 13. i 15. godine i to nešto ranije u djevojčica. Teži su oblici nešto češći u muškog spola (Basta – Juzbašić i sur. 2014). U 70% slučajeva akne se povlači 5 godina nakon pojavljivanja, ali u nekim slučajevima akne može perzistirati do 20-tih ili 30-tih godina života ili se prezentirati prvi put znatno kasnije od tinejdžerskih godina (Williams & Layton 2006). Do 7% odraslih može imati perzistentu akne sve do srednjih tridesetih, pa i četrdesetih godina. *Acne vulgaris* najčešće se pojavljuje na licu (99%), na čelu, temporalnoj i preaurikularnoj regiji, na obrazima, nosu i bradi. Nešto rjeđe zahvaća kožu vrata, ramena i gornjih dijelova leđa (60%) te sternalnu regiju i nadlaktice (15%). Dijagnoza se u većini slučajeva postavlja na osnovi temeljito uzete anamneze i kliničke slike (Basta – Juzbašić i sur. 2014). Akne u bilo kojoj dobi može imati značajan psihosocijalni utjecaj poput manjka samopouzdanja koji vodi nižim socioekonomskim postignućima. Psihološki učinak akne sličan je učinku drugih sistemskih bolesti poput dijabetesa i epilepsije (Mallon i sur. 1999). Ožiljkavanje nakon akne korelira s duljinom trajanja bolesti i povezano je sa značajnim psihološkim morbiditetima u mnogih bolesnika (Layton i sur. 1997). Dugogodišnji tijek akne, težina bolesti i zaostali ožiljci mogu uzrokovati i fizičke i psihološke smetnje podjednako u mlađoj i u starijoj životnoj dobi (Basta – Juzbašić i sur. 2014).

4. KLINIČKI OBLICI AKNE

Akne je multifaktorijalna bolest koja zahvaća pilosebacealnu jedinicu, a promjene koje se pojavljuju dijelimo na primarne (neupalne) te sekundarne (upalne) (*Tablica 1.*). U primarne promjene ubrajamo mikrokomedone te otvorene i zatvorene komedone. Mikrokomedoni su predstadiji komedona i predstavljaju početne promjene retencijske hiperkeratoze u infundibulumu koje su vidljive samo histološki. U sekundarne promjene ubrajamo papule, pustule, upalne čvorove te apscedirajuće čvorove koji mogu fistulirati i prekrivati se krastama. Fistulirajući komedoni, ciste te atrofični i hipertrofični ožiljci mogu zaostati kao posljedica upalnih promjena (Basta – Juzbašić i sur. 2014).

Tablica 1. Kožne promjene u akne

PRIMARNE (NEUPALNE) PROMJENE	SEKUNDARNE (UPALNE) PROMJENE
Mikrokomedoni	Papule
	Pustule
Otvoreni komedoni	Upalni čvorovi
Zatvoreni komedoni	Apscedirajući čvorovi

Postoje brojne podjele akne prema vrsti eflorescencija i težini kliničke slike. Klasičnom podjelom akne se dijele na tri tipa: blagu, umjerenu i tešku akne. Kod blage akne u kliničkoj slici prevladavaju neupalne promjene odnosno komedoni i tipično su ograničene na lice. Umjerena akne sastoje se i od neupalnih promjena, komedona i od upalnih promjena, papula i pustula, te mogu zahvaćati kožu ramena i leđa. Za tešku akne karakteristični su čvorovi i ciste (nodulocistična akne) te su dominantno zastupljene papule i pustule. Teška akne može biti vrlo ekstenzivna (Haider & Shaw 2004).

Prema aktualnim smjernicama Europskog dermatološkog foruma (EDF) akne se dijeli na četiri oblika (Nast i sur. 2012) (Tablica 2.).

Tablica 2. Najnovija podjela akne prema smjernicama EDF

PODJELA AKNE PREMA SMJERNICAMA EDF
1. <i>acne comedonica</i>
2. blag do umjeren oblik <i>acne papulopustulosa</i>
3. težak oblik <i>acne papulopustulosa</i> / umjeren oblik <i>acne nodularis</i>
4. <i>acne nodularis</i> / <i>acne conglobata</i>

Acne comedonica je najblaži oblik bolesti. Otvoreni i zatvoreni komedoni prevladavaju u kliničkoj slici. Ponekad je prisutna i pokoja papula i pustula.

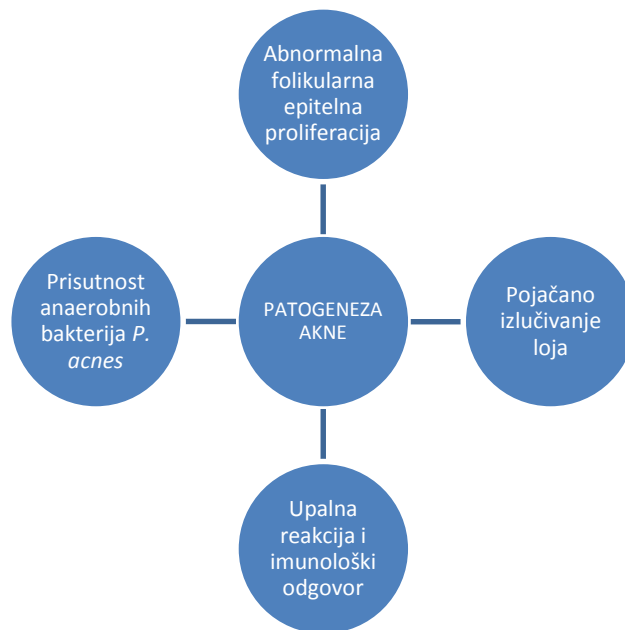
Blag do umjeren oblik *acne papulopustulosa* nešto je teži oblik bolesti gdje se promjene osim na licu katkad nalaze i na leđima, ali u blažem obliku. Klinička slika je polimorfna – uz komedone nalaze se eritematozne bolne papule veličine prosa do leće od kojih neke prelaze u papulopustule.

Težak oblik *acne papulopustulosa* / umjeren oblik *acne nodularis* je oblik bolesti gdje se promjene nalaze često i na leđima i sternalno. Od promjena na koži pojavljuju se brojne papule i pustule te pojedinačni upalni čvorovi.

Acne nodularis / *acne conglobata* je najteži oblik bolesti u kojem je seboreja uvijek jako izražena i nešto je češći u muškog spola. Vrat, nadlaktice, gornji dijelovi trupa i glutealna regija vrlo su često su zahvaćeni. Uz komedone, papule, pustule i hemoragične kruste upalni proces zahvaća dublje dijelove folikula i perifolikularnog tkiva. Zbog prodiranja upalnog procesa u dublje dijelove kože nastaju tvrdi, bolni čvorovi furunkuloidnog oblika, veličine zrna graška, lješnjaka ili oraha. Čvorovi mogu konfluirati pa nastaju veći, pločasti, tvrdi, crvenkastoplavi infiltrati koji su izbočeni iznad površine kože. Infiltrati mogu s vremenom omekšati te nastaju ciste ispunjene gnojem koji secernira na površinu kože kroz fistule. Nakon ovog oblika akne često zaostaju ružni atrofični ili hipertrofični ožiljci, keloidi te fistule i ciste (Basta – Juzbašić i sur. 2014).

5. ETIOPATOGENEZA AKNE

Akne je multifaktorijalna bolest koja zahvaća pilosebacealnu jedinicu. Brojni su čimbenici koji sudjeluju u nastanku bolesti, poput nasljeđa, hormona i bakterija. Nasljeđuju se veličina lojnica i funkcionalna osjetljivost lojnica na različite podražaje zbog čega je pojačano izlučivanje loja koje je izrazito bitno kao podloga za razvoj akne. Nasljeđivanje je autosomno dominantno s varijabilnom ekspresijom. Utjecaj hormona se očituje u pubertetu kada dolazi do poremećaja odnosa spolnih hormona odnosno do povišenja razine androgena ili sniženja estrogena. Androgeni hormoni potiču pojačano lučenje loja dok ga estrogeni suprimiraju. To se događa na način da enzim 5-alfa reduktaza pretvara cirkulirajući testosteron u dihidrotestosteron koji se veže za specifični androgeni receptor na lojnicama i na taj način aktivira gene koji su odgovorni za produkciju loja. Kod bolesnika s akne primjećen je veći broj lobula u lojnim žlijezdama u odnosu na zdrave osobe te povećana osjetljivost receptora na normalne vrijednosti cirkulirajućih androgena (Basta – Juzbašić i sur. 2014). Dok je pretpubertetu razina testosterona u dječaka i djevojčica podjednaka, početkom puberteta u dječaka dolazi do porasta razine testosterona pod utjecajem luteinizirajućeg hormona (LH). Posljedično dolazi do razvoja sekundarnih spolnih oznaka te ubrzanog rasta i koštanog sazrijevanja (Mardešić i sur. 2003). Povišene razine testosterona u dječaka u pubertetu objašnjavaju početak bolesti baš u tom periodu rasta i sazrijevanja te veću učestalost težih kliničkih oblika akne u muškog spola. Patogeneza akne uključuje pojačano izlučivanje loja, abnormalnu folikularnu epidermalnu proliferaciju, prisutnost anaerobnih bakterija *Propionibacterium acnes*, te imunološki odgovor i upalnu reakciju (Slika 1).



Slika 1. Patogeneza akne

5. 1. Pojačano izlučivanje loja

Žlijezde lojnice se smatraju važanim endokrinim organom koji zajedno sa folikulom dlake čini pilosebacealnu jedinicu. Lojnice su holokrine žlijezde koje se nalaze u koži čitave površine tijela osim na dlanovima, tabanima i dorzumu stopala. Žlijezde su najveće i najbrojnije na licu i tjemenu gdje su i mjesta nastanka kožnih promjena u akne (Makrantonaki i sur. 2011). Sebum, proizvod žlijezde lojnice, mješavina je lipida koja se sastoji od triglicerida, voštanih estera, skvalena, slobodnih masnih kiselina i malih količina kolesterola, estera kolesterola i diglicerida (Smith & Thiboutot 2007). Sebum podmazuje kožu kako bi je zaštitio od trenja i utjecaja vlage. Žlijezde lojnice sudjeluju u transportu antioksidansa u i na kožu pa tako pridonose zaštitnoj ulozi kože kod izlaganja prirodnom svjetlu te djeluju antibakterijski i posjeduju proupalnu i antiupalnu aktivnost. Lojnice posjeduju sposobnost reguliranja djelovanja ksenobiotika i uključene su u proces cijeljenja rane (Zouboulis 2004). Skvalen i esteri voska su lipidi jedinstveni za sebum jer se ne proizvode niti u jednom drugom dijelu tijela. Pri kvalitativnoj analizi sebuma osoba koje boluju od akne i zdravih osoba uočeno je da su u sebumu oboljelih snižene slobodne masne kiseline, a povišeni su trigliceridi, esteri voska i kolesterola te skvalen. Skvalen je lipid koji se najviše razlikovao u ukupnoj proporciji između ovih dviju grupa i mogao bi koristiti kao lipidni biljeg za kožu sklonu akni (Pappas i sur. 2009). Skvalen je prekursor kolesterola koji

se na koži nalazi kao skvalen monohidroperoksid, primarni oksidacijski produkt skvalena. U akne se na koži uz povećanu količinu produkata oksidacije skvalena nalazi i smanjena količina vitamina E, koji inače djeluje antioksidacijski. Skvalen i peroksidi skvalena izazivaju hiperkeratinizaciju u infundibulumu te potiču hiperplaziju žlijezda lojnica. Nadalje, oni djeluju proupalno, otpuštanjem proupalnih medijatora IL-1 alfa i NF-kappa B iz keratinocita te aktivacijom peroksizom proliferator aktivirajućih receptora (PPAR) koji kontroliraju metabolizam lipida i upalu. Proupalni učinak PPAR ostvaruje se putem aktivacije lipooksigenaznog i ciklooksigenaznog mehanizma razgradnje arahidonske kiseline, čime nastaju leukotrieni i prostaglandini (Kurokawa i sur. 2009). U folikulima se zbog zastoja loja umnožavaju bakterije *Propionibacterium acnes*, a njihovi enzimi razlažu trigliceride na masne kiseline i glicerol. Slobodne masne kiseline koje nastaju tom razgradnjom snažno nadražuju okolno tkivo te uzrokuju rupturu stijene folikula. Dodatno, poznato je da žlijezde lojnice kao samostalni periferni endokrini organ sadržavaju određene receptore značajne za etiopatogenezu akne (Tablica 3.).

Tablica 3. Receptori žlijezde lojnice

1.	Receptor za CRH
2.	Receptor za alfa-MSH
3.	PPAR
4.	Receptor za IGF – 1
5.	H1 – histaminski receptor
6.	AR – receptor za androgene

5. 1. 1. Receptori žlijezde lojnice

5. 1. 1. 1. Receptor za kortikotropin otpuštajući hormon (CRH)

CRH je peptidni hormon i neurotransmitor uključen u odgovor organizma na stres putem osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda. U koži bolesnika oboljelih od akne CRH sustav uključuje CRH, CRH – vežući protein te CRH – receptor 1 i CRH – receptor 2. Ovaj sustav može biti uključen u puteve koji aktiviraju imunološke i upalne procese koji vode razvoju akne inducirane stresom (Ganceviciene i sur. 2009).

5. 1. 1. 2. Receptor za alfa melanocitni stimulirajući hormon (alfa-MSH)

Alfa-MSH sudjeluje u lipogenezi, androgenom metabolizmu i otpuštanju proupalnih citokina pa time sudjeluje u etiopatogenezi akne (Makrantonaki i sur. 2011).

5. 1. 1. 3. Peroksisom proliferator - aktivirajući receptor (PPAR)

PPAR su važni transkripcijski faktori u regulaciji diferencijacije sebocita i lipogenezi (Zouboulis i sur. 2005). Lipoperoksidi, koji se u sebumu bolesnika s akne nalaze ponajviše zbog oksidacije skvalena i smanjenih razina vitamina E, sposobni su inducirati proizvodnju proupalnih citokina i aktivaciju PPAR (Ottaviani i sur. 2006). Lipoperoksidi i jednostruko nezasićene masne kiseline djeluju na promjene pri proliferaciji i diferencijaciji keratinocita (Smith & Thiboutot 2007).

5. 1. 1. 4. Receptor za inzulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1)

IGF- u humanim keratinocitima djeluje mitogeno (Tavakkol i sur. 1999) te ima ključnu ulogu u sintezi lipida u žlijezdama lojnicama (Makrantonaki i sur. 2008). U odraslih osoba s akne zapažene su povišene razine IGF-1 u serumu. Ukupni broj kožnih promjena kod akne, broj upalnih promjena i serumske razine 5alfa-dihidrotestosterona (5 alfa-DHT) i dehidroepiandrosteron sulfata (DHEAS) u korelaciji su sa serumskim razinama IGF-1 u odraslih žena s akne (Cappel 2005) (Aizawa & Niimura 1995).

5. 1. 1. 5. H1-histaminski receptor

Na funkciju lojnica značajno utječu histamin i antihistaminici. Difenhidramin, antagonist H1-histaminskog receptora, značajno smanjuje razine skvalena u lojnicama (Baulieu i sur. 2000).

5. 1. 1. 6. AR – receptor za androgene

U nekoliko studija dokazana je povezanost između lokalne prekomjerne proizvodnje aktivnih androgena i akne. U koži bolesnika s akne proizvode se veće količine testosterona i 5 alfa-DHT nego u koži zdravih pojedinaca (Sansone & Reisner 1971). Povišene razine testosterona povezuju se s pojačanom funkcijom žlijezda lojnica i posljedično tome i s bolestima koje su obilježene hiperseborejom poput *acne vulgaris* (Giltay & Gooren 2000). Sebociti posjeduju sve potrebne enzime za konverziju testosterona u 5 alfa-DHT koji je potentan androgen odgovoran za pojačanu aktivnost lojnica (Fritsch i sur. 2001). Enzim 5 alfa-reduktaza tip 1

koji katalizira konverziju testosterona u 5 alfa-DHT u perifernim tkivima nalazi se u citoplazmi i staničnoj membrani stanica kože, posebice u sebocitima kože lica, što oslikava ključnu ulogu stanica žlijezde lojnice u metabolizmu androgena (Chen i sur. 1998) (Makrantonaki i sur. 2011). Testosteron i 5 alfa-DHT djeluju vežući se na AR koji se nalazi na sebocitima te pripada steroidnoj superobitelji ligand-ovisnih transkripcijskih faktora. 5 alfa-DHT veže se na AR veći afinitetom od testosterona i zbog toga je kompleks 5 alfa-DHT/AR stabilniji i posljedično učinkovitiji (Anderson & Liao 1968).

5. 2. *Propionibacterium acnes*

P.acnes je gram-pozitivna anaerobna bakterija koja se zajedno s ostalim nepatogenim mikroorganizmima kao što su koagulaza-negativni stafilokoki i difteroidi nalazi u pilosebacealnom folikulu kao dio uobičajene bakterijske flore kože. Kolonizacija pilosebacealnog folikula s *P. acnes* je važan čimbenik za upalnu reakciju u akne i zbog toga je važna meta pri terapiji upalnih promjena u akne (Dessinioti & Katsambas 2010). *P. acnes* različitim načinima utječe na disrupciju folikularnog epitela i posljedičnu upalnu reakciju. *P. acnes* proizvodi i otpušta lipaze, proteaze i hijaluronidaze koji pridonose oštećenju tkiva i faktore kemotaksije neutrofila (Hoeffler 1977). Neutrofili otpuštaju hidrolaze i mogu doprinjeti disrupciji folikularnog zida (Norris & Cunliffe 1988). *P. acnes* potiče upalni odgovor citokina preko aktivacije toll-like receptora 2 (TLR2). TLR su važni medijatori prirodnog imunološkog sustava koji je uključen u obranu organizma od invadirajućih mikroorganizama i njegova aktivacija uzrokuje ekspresiju gena imunološkog odgovora uključujući i one koji kodiraju različite citokine i kemokine koji potiču regrutiranje stanica imunološkog sustava. *P. acnes* potiče otpuštanje proupalnih citokina i ekspresiju antimikrobnih peptida jer uzrokuje aktivaciju TLR2 na monocitima što rezultira proizvodnjom interleukina-12 (IL-12) i interleukina-8 (IL-8) (Kim i sur. 2002). IL-12 je važan proupalni citokin koji proizvode monociti u odgovoru na invadirajuće gram-pozitivne mikroorganizme. Pokazano je da u kulturi humanih epidermalnih keratinocita *P. acnes* putem aktivacije TLR također potiče i ekspresiju humanog beta-defenzina-2. Beta-defenzini (defenzin-1, defenzin-2, defenzin-3) čine obitelj antimikrobnih peptida koji se proizvode u koži kao odgovor na infekciju i uključeni su u stvaranje upalnih promjena u akne. Beta defenzini između ostalog sudjeluju u modifikaciji sazrijevanja i migracije stanica te potiču

lučenje citokina i kemoatrakciju imunokompetentnih stanica (Wiesner & Vilcinskas 2010). *P. acnes* oslobađa različite egzogene proteaze koje kroz aktivaciju proteaza-aktivirajućeg receptora 2 na keratinocitima mogu potaknuti transkripciju proupalnih citokina uključujući interleukin-1 alfa (IL-1 alfa), IL-8 i faktor nekroze tumora-alfa (TNF-alfa) (Lee i sur. 2010). *In vitro* *P. acnes* potiče rast keratinocita pa se stoga smatra se da je *P. acnes* uključen u stvaranje mikrokomedona (Jugeau i sur. 2005; Jarrousse i sur. 2007).

5. 3. Abnormalna folikularna epitelna proliferacija

Papule i pustule odnosno upalne promjene u akne razvijaju se iz neupalnih promjena odnosno iz otvorenih i zatvorenih komedona što su Orentreich i Durr pokazali u studiji o razvoju kožnih lezija u akne (Orentreich & Durr 1974). Mikrokomedon se smatra primarnom kožnom lezijom u akne. Do suženja pilosebacealnog ušća dolazi zbog promijenjenog načina keratinizacije u donjem dijelu folikularnog infundibula. U folikulima se skrućuju nakupljeni loj i odbačene epitelne stanice koje ne mogu izlaziti na površinu kože te se prezentiraju kao bjelkastožućkasta masa koju nazivamo komedonom. *Comedo apertus* ili otvoreni komedon je oblik komedona u kojem je otvor folikula širok i vidljiv u obliku crne točke, a ako otvor nije vidljiv okom, stvaraju se sitne polukuglaste tvorbe koje se nazivaju zatvorenim komedonima odnosno *comedo occlusus* (Basta – Juzbašić i sur. 2014). Stvaranje komedona rezultat je hiperproliferacije keratinocita i smanjene deskvamacije zbog pojačane kohezije između keratinocita (Cunliffe i sur. 2000). Još uvijek ostaje nejasno zašto dolazi do folikularne epidermalne proliferacije i povećane kohezije keratinocita, no pretpostavlja se da bi u tom procesu mogli imati važnu ulogu tri čimbenika:

- smanjena količina linoleične kiseline koja nastaje razrjeđenjem normalnih lipida u koži zbog samog povećanja količine sebuma,
- androgena stimulacija koja potiče hiperproliferaciju keratinocita te
- povećana aktivnost IL-1 alfa (Basta – Juzbašić i sur. 2014).

Prethodi li hiperkeratinizacija duktusa folikula nakupljanju upalnih stanica ili se ti događaji odvijaju obrnutim redoslijedom pitanje je o kojem stručnjaci debatiraju posljednjih nekoliko godina. Nedavne studije podupiru hipotezu o nakupljanju upalnih stanica kao primarnom događaju što je potkrepljeno dokazima o povećanoj aktivnosti IL-1 u koži oko nezahvaćenih folikula prije same hiperproliferacije što zatim pokreće aktivaciju keratinocita (Jeremy i sur. 2003; Freedberg i sur. 2001).

5. 4. Upalna reakcija i imunološki odgovor

Upalna reakcija se smatra ključnom komponentom u patogenezi akne. U posljednjem desteljeću debatirano je oko postojanja upalne reakcije u svim kliničkim oblicima akne jer se ranije smatralo da upala postoji samo pri upalnim oblicima kao što su papule, pustule i upalni čvorovi. No danas postoje dokazi da je upala prisutna već u najranijoj fazi nastanka bolesti. Norris i Cunliffe su proveli histološku analizu bioptata ranih kožnih lezija koje su imale kliničke morfološke karakteristike sitnih papula i mikrokomedona. Kao najranija histološka promjena utvrđena je perivaskularna limfocitna infiltracija, a u kasnijim stadijima uočeno je nakupljanje polimorfonuklearnih limfocita što uzrokuje distenziju i stvaranje pustule. Ovi nalazi pokazuju da se upalna žarišta pojavljuju u ranim i prividno neupalnim lezijama odnosno već u stadiju mikrokomedona što podupire tvrdnju uključenosti upalnih procesa već pri ranom razvoju kožnih lezija u akne (Norris & Cunliffe 1988). Do i suradnici proveli su studiju serijskog fotografiranja 25 bolesnika s akne u kojoj su fotografirali kožu bolesnika u razmacima od 14 dana te su na kraju poredali fotografije po vremenskom slijedu i analizirali kožne lezije. Od ukupno 3099 lezija koje su bile prisutne na koži tijekom studije njih 219 nije bilo prisutno na samom početku studije od kojih 72% nije bilo u tom kliničkom obliku, a 28% se pojavilo na prividno zdravoj koži. Ovi rezultati potvrđuju tvrdnju o početku upalnih procesa u ranim stadijima patogeneze akne čak i prije nego što se lezije mogu klinički detektirati (Do i sur. 2008).

6. AKNE U ODRASLOJ DOBI

Definiranje specifične dobi za nastup akne u odrasloj dobi još uvijek je predmet stručnih rasprava. Ipak, većina stručnjaka iz ovog područja preporuča sljedeće kriterije za definiranje akne u odrasloj dobi:

1. početak akne nakon 25. godine života ili
2. postojanje akne nakon 21. godine (perzistentna akne) ili
3. pelaps adolescentne akne u odrasloj dobi.

Vrhunac pojave akne u adolescenciji je u dobi od 19 godina za muški spol i 17 godina za ženski spol. Period trajanja bolesti je 5 godina. Dob od 25 godina se definitivno nalazi izvan tog vremenskog okvira i akne nakon te dobi smatramo aknom u odrasloj dobi. Svaki slučaj

moramo pažljivo razmotriti i klasificirati prema značajkama bolesnika. U mnogim slučajevima akne u odrasloj dobi su kontinuirani tijekom akne još iz doba adolescencije (Layton & Mawson 2013).

6. 1. Akne s početkom nakon 25. godine

U 24% odraslih žena akne se prvi put pojavljuju nakon 25. godine. Žene kod kojih se akne pojavi nakon 25. godine imaju značajno manji broj komedona od žena kod kojih se akne javlja ranije.

U ovoj skupini izdvajaju se 2 klinička podtipa:

1. Kronične upalne promjene koje se nalaze na bradi i perioralnoj regiji u obliku duboko smještenih i dugotrajnih upalnih čvorova i cisti ili se nalazi hiperseboreja s malim zatvorenim komedonima na bradi. Klinička slika je značajno jače izražena premenstrualno.
2. Sporadična akne koja se pojavljuje bez jasnog uzroka, ali može biti povezana s ostalim sistemskim bolestima (Dumont – Wallon & Dreno 2008).

6. 2. Perzistentna akne

Akne koja je započela u pubertetu i od tad perzistira u kontinuitetu klasificira se kao perzistentna akne. To može biti posljedica različitih uzroka poput neodgovarajuće terapije, neodgovarajuće primjene propisane terapije ili rezistentnosti na primijenjenu terapiju. Kožne promjene su prisutne cijelo vrijeme, ali je klinička slika značajno jače izražena premenstrualno (Lucky 2004). 71 % odraslih pacijenata ima akne od tinejdžerskih godina (Cunliffe & Gould 1979), dok se u drugoj studiji navodi da čak 80% bolesnica ima ovaj oblik akne što ga čini najčešćim (Holzmann & Shakery 2014).

6. 3. Relaps adolescentne akne u odrasloj dobi

Postoje teškoće pri svrstavanju bolesnika u ovu kategoriju jer često postoje nejasnoće oko perioda u kojem bolesnik nije imao akne (Layton & Mawson 2013).

7. EPIDEMIOLOGIJA AKNE U ODRASLOJ DOBI

Akne se tradicionalno smatra bolešću koja ponajprije pogađa tinejdžere, no nedavna istaživanja su pokazala kako akne pogađa sve veći broj odraslih, ponajviše žena (Holzmann & Shakery 2014). Akne je učestala bolest u odraslih žena. Prevalencija akne u odraslih žena razmjerno je širokog raspona, od 14% do 54%, u različitim istraživanjima (Poli i sur. 2001; Stern 1992; Goulden i sur. 1997). Razlike u prevalenciji postoje zbog razlika u metodologiji gdje je prevalencija viša kod istraživanja koja su provedena putem upitnika nego u kliničkim istraživanjima. Prema istraživanju provedenom na 1013 ispitanika u Francuskoj ustanovljeno je kako je 73,3% jednom u životu imalo akne. Nakon tinejdžerskih godina akne je učestalija kod žena nego kod muškaraca (Poli i sur. 2001). Prema istraživanju koje su proveli Cunliffe i suradnici akne se češće pojavljuje u žena starijih od 23 godine, a umuškaraca s godinama dolazi do postupnog pada prevalencije (Cunliffe & Gould 1979). U istraživanju provedenom u državi Victoria u Australiji na 1457 ispitanika starijih od 20 godina prevalencija akne je iznosila 12,8% odnosno u 13,6% žena i u 11,8% muškaraca te je zabilježen jasan pad prevalencije s godinama starosti gdje je prevalencija u dobnoj skupini od 20 do 29 godina iznosila 42%, a u dobnoj skupini od 60 do 69 godina 1,4% (Plunkett i sur. 1999). Stoll i suradnici ispitivali su utjecaj menstrualnog ciklusa na akne u 400 žena u dobi između 12 i 52 godine; kod 44% ispitanica akne se javljala premenstrualno (Stoll i sur. 2001). Perkins i suradnici istraživali su varijabilnost prevalencije akne u različitim etničkim skupinama – prevalencija je veća u Afroamerikanki i žena hispanskog porijekla nego kod bjelkinja i Azijatkinja (Perkins i sur. 2010). Hiperpigmentacija, depigmentacija i atrofično ožiljkavanje je češće u Afroamerikanki, upalne promjene u Azijatkinja, a komedoni u bjelkinja.

8. RAZLIKE U KLINIČKOJ PREZENTACIJI AKNE U ODRASLOJ DOBI

Utvrđene su određene razlike u morfološkim karakteristikama akne u odrasloj dobi koje ih razlikuju od adolescentne akne. Akne u odrasloj dobi češća je u ženskog spola za razliku od adolescentne akne koja je češća u muškog spola. Akne u odrasloj dobi se klasično prezentiraju upalnim promjenama – papulama, pustulama i upalnim čvorovima koje se uglavnom nalaze na koži donjeg dijela brade, uzduž linije donje čeljusti i na vratu (Goulden i sur. 1997; Dumont-Wallon & Dreno B 2008; Shaw & White 2001). Klinička prezentacija akne kod odraslih žena se tradicionalno smatra različitom od adolescentnih akne. U studiji koja je

provedena u Indiji kožne lezije su predominantno bile izražene na obrazima što povlači za sobom pitanje različite rasprostranjenosti lezija u različitim etničkim skupinama (Khunger & Kumar 2012). Komedoni su rijetki, a ako su prisutni uglavnom su to zatvoreni komedoni, retencijske lezije ili mikrociste na koži donjeg dijela lica (Dumont-Wallon & Dreno 2008). Ovakvo tradicionalno shvaćanje kliničke prezentacije akne u odraslih žena dovedeno je u pitanje nakon opazajnog, prospektivnog multicentričnog istraživanja provedenog na 374 odrasle žene s akne u kojem je u 90% ispitanica zabilježena multipla lokalizacija bolesti (obrazi, čelo, mandibularno i temporalno područje). U ispitanica je pronađena slična zastupljenost težine kliničke slike kao i u adolescenata te su u većine pronađene upalne i neupalne kožne promjene; u samo 6,4% ispitanica pronađene su isključivo upalne promjene, a u 17,1% isključivo *acne comedonica* odnosno neupalne promjene. Povrh toga, u samo 11,2% ispitanica akne je zahvaćala isključivo i jedino mandibularno područje (Dreno i sur. 2013). Iako je lice najčešće mjesto kliničke prezentacije bolesti, područja izvan lica poput prsa, gornjeg dijela leđa i ramena zahvaćena su u do 50% odraslih bolesnika (Dumont-Wallon & Dreno 2008). Rezultati istraživanja o rasprostranjenosti kožnih promjena se razlikuju s obzirom na metodologiju samog istraživanja. Istraživanje provedeno na ispitanicama koje su imale akne odrasle dobi pokazalo je kako perzistentna akne uz lice često zahvaća i druga područja kože dok je drugo istraživanje, provedeno na ispitanicama koje su zbog akne upućene na dermatološki odjel, pokazalo dominaciju rasprostranjenosti lezija na koži lica. To se može objasniti činjenicom da se zahvaćanje isključivo kože trupa kožnim promjenama ne doživljava relevantnim i zbog toga se manje bolesnika javlja liječniku što dovodi do toga da je manji broj bolesnika upućen dermatologu (Layton & Mawson 2013). Anketom provedenom u Ujedinjenom Kraljevstvu na 942 žene s akne u dobi između 25 i 40 godina koje se liječe kod dermatologa utvrđeno je da je kože prsišta i leđa zahvaćena u 28% slučajeva.

9. POSEBNOSTI PATOGENEZE AKNE U ODRASLOJ DOBI I MOGUĆI ETIOLOŠKI ČIMBENICI

9. 1. Utjecaj hormona

Česta je pojava kliničkih značajki koje sugeriraju hiperandrogenizam poput hirsutizma, pogoršanja u kliničkoj slici akne premenstrualno i alopecije kod žene koje pate od akne u odrasloj dobi, no samo su u manjem broju bolesnika pronađeni povišeni laboratorijski biljezi hiperandrogenizma što zapravo povlači pitanje povećane osjetljivosti ciljnih organa (žlijezda

lojnica) što ih čini osjetljivijima na cirkulirajuće hormone (Layton & Mawson 2013). Smatra se kako su androgeni koji djeluju na ciljne organe u koži bitni u patogenezi akne u odraslih žena jer se androgeni proizvode i lokalno u žlijezdama lojnicama i keratinocitima metabolizmom dehidroepiandrosteron sulfata (DHEAS). Serumski androgeni, iako unutar normalnih vrijednosti, mogli bi povišiti androgene u ciljnim organima i to zbog osjetljivije lokalne enzimske aktivnosti i osjetljivijih receptora na žlijezdama lojnicama i/ili keratinocitima (Thiboutot i sur. 1999). Seirafi i suradnici istraživali su promjene u razini androgena u odraslih žena s akne. Proveli su istraživanje na ispitanicama koje su dobile akne nakon 25. godine života ili od akne povezane s hirsutizmom. Određivali su razine LH, folikul stimulirajućeg hormona (FSH), ukupnog testosterona, DHEAS i globulina koji veže spolne hormone (SHBG) te ih uspoređivali s vrijednostima u žena bez akne odgovarajuće dobne skupine. Kod žena koje pate od akne povezanih s hirsutizmom uočene su povišene vrijednosti SHBG, indeksa slobodnih androgena i DHEAS, a u žena koje pate od akne s početkom nakon 25. godine života povišene razine isključivo DHEAS (Seirafi i sur. 2007).

9. 2. Utjecaj menstrualnog ciklusa

Brojna istraživanja ukazuju na povezanost akne u odraslih žena s promjenama u hormonskom statusu kod premenstrualnog pogoršanja kliničke slike, ali s varijabilnom prevalencijom (Lucky 2004) (Stoll i sur. 2001). Upitnikom provedenim u Ujedinjenom Kraljevstvu na 400 žena utvrđeno je kako 44% pati od pogoršanja kliničke slike akne premenstrualno i to češće žene starije od 33 godine nego one u dobnoj skupini između 20 i 33 godine (Goulden i sur. 1997). Prema manjem istraživanju provedenom u Ujedinjenom Kraljevstvu 83% žena s perzistentnom aknom pati od pogoršanja kliničke slike premenstrualno (Shaw & White 2001).

9. 3. Utjecaj nasljeđa

Goulden i suradnici proveli su istraživanje o obiteljskoj anamnezi akne u odraslih žena s akne koja je bila pozitivna u 71% očeva, 74% majki i 54% braće ili sestara ovih bolesnica (Goulden i sur. 1999). Bataille i suradnici proveli su veliko istraživanje o akne na jednojajčanim blizancima i u 97,9% slučajeva akne su bile prisutne kod obje osobe iz blizanačkog para (Bataille i sur. 2002). ostala istraživanja provedena po svijetu pokazuju visoku prevalenciju akne kod članova iste obitelji od 38 do 50 % (Poli i sur. 2001) (Perkins i sur. 2010) (Herane & Ando 2003). Iz ovih podataka možemo zaključiti kako postoji

mogućnost značajnog utjecanja nasljeđa na razvoj i perzistiranje akne kao i na odgovor na liječenje.

9. 4. Lijekovi

Prednizolon, litij, anabolički steroidi i fenitoin mogu potaknuti prvu pojavu ili recidiv akne u odrasloj dobi (Zouboulis & Piquero-Martin 2003).

9. 5. Utjecaj izloženosti ultraljubičastom zračenju

Postoje pretpostavke o snažnom utjecaju ultraljubičastog zračenja (UV) zračenja na razvoj upale, a uz to UV zračenje generira perokside skvalena koji su izrazito komedogeni što pogoduje razvoju akne (Motoyoshi 1983). Ovakav utjecaj UV zračenja objašnjava pojavu perzistentne akne u zemljama tropskog klimatskog pojasa u kojima postoje još dodatni utjecaji pojačanog znojenja i povišene vlage u zraku (Sardana i sur. 2002).

9. 6. Utjecaj klime

Raširena su različita uvjerenja o tome kako klima utječe na akne. U Ujedinjenom Kraljevstvu se tradicionalno smatra da ljeto i ljetno vrijeme dovode do poboljšanja u kliničkoj slici akne za razliku od zime koja izaziva pogoršanje kožnih promjena dok su indijska istraživanja dovela do potpuno obrnutih rezultata o pogoršanju akne pri izlaganju suncu. Razlika u rezultatima se može objasniti relativno svježim ljetima u Ujedinjenom Kraljevstvu za razliku od vruće tropske klime kakva je u Indiji (Sardana i sur. 2002).

9. 7. Stres

Ustanovljena je povezanost između emocionalnog stresa i povišenih razina kortizola. Kronični stres se povezuje s akne u odrasloj dobi zbog povećane sekrecije androgena koju uzrokuje kod ženskog spola (Kligman 1992). Istraživanja povezuju akne sa stresom u čak 71% slučajeva (Khunger & Kumar 2012; Cunliffe i sur. 1979; Perkins i sur. 2010). Istraživanjem provedenim na 13 bolesnika s pojavom akne nakon 25. godine života nisu pronađene abnormalnosti serumskih razina androgena već je ustanovljeno kako je početak bolesti bio povezan sa stresom. U ovih bolesnika nije postignut odgovarajući terapijski učinak primjenom sustavnih antibiotika ili izotretinoina, ali je kod petero bolesnika došlo do izlječenja akne primjenom antidepresiva (Harrington 1997).

9. 8. Pušenje

Podaci o korelaciji između akne i pušenja još su uvijek kontroverzni. Schäfer i suradnici su proveli istraživanje na općoj populaciji koje je pokazalo višu prevalenciju akne među pušačima za razliku od nepušača i linearnu korelaciju između težine kliničke slike akne i broja konzumiranih cigareta (Schäfer i sur. 2001). Ove rezultate potvrđuje i istraživanje koje su proveli Chuh i suradnici (Chuh sur. 2004). No, Mills i suradnici su došli do rezultata koji govore u prilog obrnutoj korelaciji između incidencije akne i pušenja, ali rezultati nisu reprezentativni jer su istraživanjem obuhvaćeni isključivo muškarci hospitalizirani zbog teške upalne akne (Mills i sur. 1993). Klaz i suradnici su došli do rezultata o obrnutoj korelaciji između težine kliničke slike akne i broja konzumiranih cigareta, no niti ove rezultate nije moguće koristiti za usporedbu jer se kohorta sastojala isključivo od mladih muškaraca (Klaz i sur. 2006). Eksperimentalni dokazi podupiru hipotezu o ulozi pušenja u patogenezi neupalne post-adolescentne akne. Keratinociti sadrže nikotinske acetilkolinske receptore koji pojačavaju njihovu adheziju, diferencijaciju i apoptozu te inhibiraju migraciju (Ekanayake Mudiyanselage i sur. 2003). Pri koncentracijama većim od 100 µg/ mL nikotin inducira hiperkeratinizaciju kože (Theilig i sur. 2009). Nikotin i druge sastavnice dima cigareta induciraju mikrocirkulacijske promjene s posljedičnom vazokonstrikcijom i hipoksijom te djeluju inhibitorno na kemotaksiju neutrofila i limfocita (Monfrecola i sur. 1998). Među promjenama koje pušenje uzrokuje na koži važnu ulogu bi mogle imati promjene u sastavu sebuma; čini se da pušenje uzrokuje pojačavanje oksidativnog stresa i smanjenje plazmatske razine alfa – tokoferola (Handelman i sur. 1996). Rezultati do kojih su došli Capitanio i suradnici pokazuju utjecaj oksidativnog oštećenja izazvanog duhanskim dimom na proizvodnju sebuma: u sebumu pušača nalaze se značajno snižene razine alfa – tokoferola koji je glavni antioksidans koji se putem sebuma transportira na kožu kako bi održao niske razine produkata peroksidacije lipida u sebumu (Capitanio i sur. 2009; Goulden i sur. 1997). Ovim istraživanjem je potvrđeno kako su produkti peroksidacije lipida sebuma uključeni u patogenezu akne. Dodatno, istraživanja su pokazala viši stupanj peroksidacije sebumskih lipida u bolesnika oboljelih od akne. Među produktima peroksidacije skvalen je posebice važan zbog toga što je karakterističan lipid za ljudski sebum te njegovi peroksidi djeluju hiperproliferativno na keratinocite i zbog toga su komedogeni. Capitanio i suradnici, uzimajući u obzir ulogu peroksidacije lipida u razvoju akne i incidenciju akne u njihovih ispitanika došli su do zaključka o mogućoj povezanosti navike pušenja i neupalnog post – adolescentnog oblika akne. Sposobnost cigaretnog dima da inducira peroksidaciju lipida

žlijezde lojnice i relativni nedostatak antioksidansa mogao bi se smatrati čimbenikom koji može doprinjeti pojavi i /ili egzacerbaciji akne u pojedinaca koji već imaju predispoziciju za akne kao što je pojačana proizvodnja sebuma. Rezultati do kojih su Capitanio i suradnici potvrđuju zahvaćenost velikog broja odraslih žena neupalnom post – adolescentnom akne. Među tim bolesnicama vrlo je velik broj pušačica što bi moglo djelomično objasniti značajan porast oboljelih od ove specifične patologije (Capitanio i sur. 2009). U literaturi je opisan klinički oblik post – adolescentne akne u pušača koji je pobilježen nedostatkom upalnih promjena uz homogeno raspodijeljene komedone nalik cistama po cijeloj koži lica uz relativnu odsutnost promjena na donjoj trećini lica i duž linije mandibule (Capitanio i sur. 2010).

9. 9. Utjecaj prehrane

Mliječni proizvodi utječu na razvoj akne podižući plazmatske razine IGF-1 i putem hormonskih medijatora. Mlijeko sadrži prekursore testosterona koji uključuju androstendion i DHEAS. *In vivo* endogeni se testosteron konvertira putem 5 alfa-reduktaze u DHT koji stimulira pilosebacealnu jedinicu. Međutim, DHT se može proizvesti i bez 5alfa-reduktaze kad se u organizmu nalaze egzogene 5 alfa-reducirane molekule. Mlijeko sadrži 5 alfa-reducirane steroide kao što su 5 alfa-androstendion i 5 alfa-pregnanedion koji su prekursori DHT (Danby 2008). Smatra se da prekursori testosterona i 5 alfa-reducirane molekule iz mlijeka djeluju komedogeno tako što stimuliraju proizvodnju sebuma i hiperkeratinizaciju pilosebacealne jedinice (Hartmann i sur. 1998). U literaturi se spominje i mogućnost utjecaja mlijeka na pojačanje komedogeneze kroz interakcije s kemijskim putovima IGF-1. Postoji pozitivna korelacija između mlijeka, posebice obranog, i viših plazmatskih razina IGF-1 (Giovannucci i sur. 2003). IGF-1 stimulira sintezu androgena u jajnicima i u testisima što rezultira povećanom bioraspoloživošću androgena (Crave 1995). IGF-1 i androgeni pojačavaju proizvodnju sebuma koji je važan u patogenezi akne. Najnovija istraživanja povezuju prehranu temeljenu na namirnicama visokog glikemijskog opterećenja (HGL) s razvojem akne. Glikemijsko opterećenje namirnice obuhvaća glikemijski indeks u odnosu na udio ugljikohidrata koji namirnica sadržava. Cordain i suradnici uočili su pregledom dvaju izoliranih plemena Kitavan na Papui Novoj Gvineji i Ache u Paragvaju kako niti jedan pripadnik plemena ne boluje od akne što bi djelomično moglo biti uzrokovano njihovim načinom prehrane koja je zapravo prehrana niskog glikemijskog opterećenja (LGL) (Cordain i sur. 2002). No, nikako ne smijemo pri razmatranju ovih rezultata izostaviti moguć utjecaj

genetskih i okolišnih čimbenika koji bi mogli djelovati na odsutnost akne u pripadnika ovih izoliranih subkultura. Dokazi s najviše uvjerljivosti o povezanosti glikemijskog opterećenja i akne dolaze iz randomiziranog kontroliranog kliničkog pokusa koji su proveli Smith i suradnici u Australiji na 23 muškarca u dobi od 15 do 25 godina. Kontrolna grupa se hranila prehranom bogatom ugljikohidratima, a istraživana grupa se hranila LGL namirnicama. Pokus je pokazao značajno poboljšanje akne povezano s LGL prehranom. Takva prehrana je rezultirala također i značajnom redukcijom tjelesne težine, indeksa tjelesne mase i indeksa slobodnih androgena te povišenjem razine proteina koji veže inzulinu sličan faktor rasta-1 (IGFBP-1) te poboljšanjem inzulinske osjetljivosti. IGFBP-1 je protein koji na sebe veže IGF-1 i IGF-2 i na taj način produžuje njihovo poluvrijeme razgradnje i alterira s interakcijom IGF-1 i IGF-2 sa staničnim receptorima (Smith i sur. 2007). Glavna ograničenja ovog pokusa su što nisu izolirano promatrali utjecaj LGL prehrane i gubitka tjelesne težine. Nadalje, nisu uzeli u obzir moguće razlike u količini konzumiranih prehrambenih masnoća i vlakna između dviju grupa. Također, teško je generalizirati rezultate ovog istraživanja na žene koje prolaze cikličke hormonske promjene koje mogu utjecati na razvoj akne (Bowe i sur. 2010). Zaključno, pri liječenju akne ne smije se zaboraviti povezanost i moguć utjecaj prehrane na razvoj bolesti te o tome treba savjetovati i bolesnike.

10. LIJEČENJE AKNE U ODRASLOJ DOBI

Akne u odraslih žena karakterizira kroničan tijek bolesti s povremenim recidivima koji zahtijeva dugoročnu terapiju održavanja (Holzmann & Shakery 2014). Goulden i suradnici proveli su istraživanje na 200 žena oboljelih od akne, starijih od 25 godina, koje je pokazalo recidiv bolesti nakon multiplih ciklusa terapije oralnim antibioticima u 82% ispitanica te recidiv akne nakon jednog ili više ciklusa terapije oralnim isotretinoinom u 32% ispitanica (Goulden i sur. 1997). Čimbenici koje moramo uzeti u obzir pri odabiru terapije za odrasle žene su fertilna dob i mogućnost trudnoće, spori odgovor na terapiju u ove grupe bolesnica, povećana vjerojatnost iritacije kože te izraziti psihosocijalni utjecaj ove bolesti. Pri odabiru terapije vodimo se također i težinom kliničke slike te odgovorom na dosadašnju terapiju. Kao dio terapijskog režima za akne u odraslih žena preporučuju se hidratantne kreme i gelovi za čišćenje bez sapuna čiji je pH sličan pH kože (Dreno i sur. 2013).

10. 1. Oralna terapija akne u odrasloj dobi

Kronične i duboko smještene upalne promjene u odraslih žena mogu zahtijevati sustavno liječenje. Dugotrajna oralna monoterapija antibioticima ne preporučuje se zbog rastućeg problema rezistencije na antibiotike (Nast i sur. 2012; Thiboutot i sur. 2009). Osim toga, pokazalo se da je u 80% odraslih žena koje boluju od akne bolest refraktorna na taj tip terapije (Goulden i sur. 1997).

10. 1. 1. Oralni kontraceptivi

Oralni kontraceptivi mogu se koristiti kao hormonska terapija u odraslih žena s akne kad je zabilježena periferna hiperandrogenemija, posebice s premenstrualnim pogoršanjima kliničke slike. U terapiji se preferiraju progestini treće generacije poput desogestrela jer posjeduju najnižu androgenu aktivnost pred progestinima s intrinzičnom androgenom aktivnošću koji mogu uzrokovati pogoršanje akne (Williams & Layton 2006). Pošto hormonalna terapija ciljano djeluje na pojačanu proizvodnju sebuma obično se kombinira s preparatima koji djeluju na ostale čimbenike uključene u patogenezu akne (Dreno i sur. 2013). Zbog tromboembolijskog rizika izrazito je bitno prije uvođenja hormonske terapije provjeriti je li pacijentica u prošlosti bolovala od tromboze, plućne embolije, tromboflebitisa ili nekog drugog poremećaja koagulacije.

10. 1. 2. Antiandrogeni

Antiandrogeni poput ciproterona i spironolaktone mogu uvesti kako dodatna terapija uz terapiju kontraceptivima, ako ne dođe do poboljšanja u kliničkoj slici akne nakon 3 do 6 terapijskih ciklusa (Williams & Layton 2006). Spironolakton posjeduje antiandrogenu aktivnost zbog inhibicije enzima 5 alfa-reduktaze te je u pravilu rezerviran za odrasle žene s akne koje su refraktorne na konvencionalnu terapiju. Uobičajeno se koriste niske doze spironolaktone od 50 mg do 150 mg dnevno kako bi se poboljšala podnošljivost takve terapije. Kada pacijentice uzimaju spironolakton kao monoterapiju, uz tu terapiju moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju kako bi se izbjegla mogućnost izlaganja ploda spironolaktonu tijekom trudnoće jer to može dovesti do abnormalnosti muških fetusa (Kim & Michaels 2012). Terapijski odgovor se očekuje nakon 2 mjeseca liječenja. Istraživanje provedeno na 14 odraslih žena s akne u kojih nije došlo do odgovora na terapiju izotretinoinom uočeno je kako niske doze spironolaktone od 75 mg do 150 mg dnevno mogu biti korisne kao terapijska alternativa. Klinički odgovor definiran kao smanjenje broja lezija

za više od 50% uočen je nakon prosječno 17 mjeseci liječenja u 50% žena s akne na licu i u 37,5% žena s akne na leđima (Saint-Jean i sur. 2011). Shaw je proveo retrospektivno pretraživanje medicinske dokumentacije 85 žena s akne koje su uzimale spironolakton u dozama od 50 mg do 100 mg dnevno kojim je potvrdio korisnost terapije spironolaktonom u obliku monoterapije ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Bolesnice su uzimale terapiju do 2 godine; 33% bolesnica se izlječilo od akne, a u 33% je uočeno značajno poboljšanje (Shaw 2000). Kronic i suradnici proveli su manje prospektivno istraživanje na 27 žena s teškim oblicima akne koje je pokazalo uspješnost kombinirane terapije oralnih kontraceptiva i spironolaktona u dozi 100 mg dnevno; u 85% bolesnica u potpunosti su nestale kožne lezije ili je više od 75% lezija nestalo nakon 6 mjeseci (Kronic i sur. 2008).

10 1. 3. Izotretinoin

Izotretinoin (13-cis-retinoična kiselina) je sintetski analog vitamina A. Uvođenje izotretinoina u terapiju indicirano je u odraslih bolesnica s teškim oblicima akne ili u onih s blažim oblicima akne koji su refraktorni na standardnu terapiju. Preporučena dnevna doza izotretinoina za teške oblike akne prema europskim smjernicama je 0,5 mg/kg na dan s naknadnim prilagodbama doze temeljenim na učinkovitosti i podnošljivosti. Potpuni terapijski odgovor se može očekivati 4 do 6 mjeseci nakon početka liječenja. U bolesnica koje započinju oralnu terapiju izotretinoinom mora se prije početka terapije utvrditi negativan test za utvrđivanje trudnoće i tijekom cijelog trajanja terapije koristiti adekvatnu kontracepciju jer je isotretinoin potentan teratogen (Williams & Layton 2006). Istraživanje provedeno na 32 bolesnice pokazalo je kako su pozitivni prediktori odgovora na terapiju izotretinoinom uključuju nizak indeks tjelesne mase, nepušenje i početak akne nakon 25. godine. Pri takvom terapijskom režimu u trajanju od 6 mjeseci došlo je do potpunog povlačenja lezija na licu u 59% bolesnica, na trupu u 80% bolesnica te na licu i trupu u 43% bolesnica (Preneau i sur. 2013). Niske doze izotretinoina 10-20 mg dnevno ili intermitentni terapijski režimi mogli bi biti odgovarajući u odraslih bolesnica s manje teškim oblicima akne koje nisu odgovorile na prethodnu konvencionalnu terapiju (Williams & Layton 2006; Kim & Michaels 2012). Goulden i suradnici proveli su istraživanje na 80 bolesnika starijih od 25 godina s akne refraktornom na antibiotsku terapiju. Bolesnici su uzimali izotretinoin u dozi od 0,5 mg/kg dnevno u trajanju od tjedan dana svaka četiri tjedna. Takav intermitentni terapijski režim pokazao se vrlo učinkovitim i dobro podnošljivim jer se 88% bolesnika izlječilo od akne nakon 6 mjeseci (Goulden i sur. 1997).

10. 2. Lokalna terapija akne u odrasloj dobi

Lokalna terapija je uobičajena polazišna točka terapije akne. Nedostaju podaci i dokazi kojima bi mogli objektivno uspoređivati učinkovitost uobičajene lokalne i sustavne terapije (Brackenbury 2016).

10. 2. 1. Benzoil peroksid

Benzoil peroksid (BPO) posjeduje antimikrobna, protuupalna i slaba komedolitička svojstva. Može izbijeliti kosu ili obojene tkanine (Brackenbury 2016). Pri terapiji blagih do umjerenih oblika akne BPO je učinkovit i moćan baktericid koji značajno smanjuje količinu *P. acnes* u folikulu. Postoje dokazi iz placebo kontroliranih kliničkih istraživanja koji sugeriraju učinkovitost BPO pri liječenju kako upalnih tako i neupalnih kožnih lezija (Purdy & de Berker 2011). Graeber i suradnici u svom su istraživanju zaključili kako se fiksna kombinacija adapalena i BPO može koristiti i pri počinjanju i pri dugotrajnoj terapiji umjerenih do teških oblika akne (Graeber i sur. 2014).

10. 2. 2. Azelatna kiselina

Azelatna kiselina normalizira diferencijaciju keratinocita, posjeduje protuupalni učinak i djeluje na postupalne hiperpigmentacije (Brackenbury 2016). Dawson i Dellavalle pokazali su kako je lokalno primjenjena azelatna kiselina učinkovita u uklanjanju gotovo svih lezija u akne - komedona, papulopustula, čvorova i cisti (Dawson & Dellavalle 2013). Ipak, James ističe kako su dokazi o učinkovitosti azelatne kiseline u liječenju akne ograničeni, jer se temelje na malim placebo-kontroliranim istraživanjima (James 2005). Europske smjernice navode azelatnu kiselinu kao lokalnu terapiju drugog izbora u blagim do srednje teškim oblicima akne (Nast i sur. 2012).

10. 2. 3. Salicilna kiselina

Često se nalazi kao aktivni sastojak preparata koje ne propisuju liječnici. Salicilna kiselina ne utječe na proizvodnju sebuma i ne djeluje baktericidno. Uzrokuje ljuštenje epidermisa pa može uzrokovati blago crvenilo kože. Učinkovitost u liječenju akne zahvaljuje svojoj lipofilnoj naravi zbog koje može prodrijeti u komedone a posjeduje i blaga protuupalna svojstva. Češće se koristi u korektivnoj dermatologiji i moćan je sastojak peelinga za lice (Brackenbury 2016).

10. 2. 4. Lokalni retinoidi

Lokalni retinoidi koji se često koriste u terapiji akne su adapalen, fiksna kombinacija adapalena i BPO, izotretinoin, fiksna kombinacija izotretinoina i eritromicina, tretinoin i fiksna kombinacija tretinoina i eritromicina. Mogu uzrokovati iritaciju kože, poglavito pri prvoj primjeni. Kod nekih bolesnika je moguće pogoršanje akne u prvim tjednima terapije; međutim, nastavkom i kontinuiranom primjenom započete terapije postupno nastaje poboljšanje (Brackenbury 2016). Lokalni retinoidi su učinkoviti pri liječenju komedona i upalnih lezija u blagih do umjereno teških oblika akne jer normaliziraju keratinizaciju u folikulu tako što stabiliziraju abnormalni rast i diferencijaciju keratinocita, a dodatno posjeduju i značajan protuupalni učinak (Haider & Shaw 2004). Nažalost, ne djeluju direktno na *P. acnes* (Shalita 2001). Zbog toga je kombinirana terapija lokalnog retinoida i lokalnog antibiotika poželjna, a pri tome se smanjuje rizik za razvoj rezistencije na antibiotike (Dawson & Dellavalle 2013). Thielitz i Gollnick navode kako utjecaj lokalnih retinoida na više etiopatogenetskih čimbenika u akne te njihov dobar sigurnosni profil opravdava njihovo korištenje kao terapije prvog izbora u većine neupalnih i upalnih oblika akne (Thielitz & Gollnick 2008). Također su terapija održavanja prvog izbora nakon prekida inicijalne terapije, bez rizika od pojave bakterijske rezistencije. Uostalom, Culp i suradnici navode kako istraživanja o podnošljivosti lokalnih retinoida nisu pokazala visoku učestalost klinički značajne iritacije (Culp i sur. 2015).

10. 2. 5. Lokalni antibiotici

Od lokalnih antibiotika najčešće se koriste eritromicin i klindamicin. Indicirani su za blage do umjereno teške oblike akne i najučinkovitiji su u terapiji papula i pustula (Dawson & Dellavalle 2013). Eritromicin i klindamicin inhibiraju sintezu proteina i rast stanica te zbog toga smanjuju zastupljenost *P. acnes* i reduciraju broj upalnih lezija (Kunynetz 2004). Uz to inhibiraju proupalne medijatore i smanjuju kemotaksiju neutrofila što rezultira protuupalnim učinkom. Ipak, u brojnih bolesnika s blagim do umjereno teškim oblicima akne lokalni antibiotici nisu učinkovitiji od BPO ili tretinoina (Joint Formulary Committee 2016). Dodatno, rezistencija na antibiotike je u porastu i mnogi autori prijavljuju rezistenciju više od 50% sojeva *P. acnes* na lokalne makrolide, kojima pripada eritromicin. Stoga lokalne antibiotike ne bi trebalo koristiti kao monoterapiju, nego u kombinaciji s BPO ili lokalnim retinoidima. Nadalje, primjenu lokalnih antibiotika valja ograničiti na što manje vremensko razdoblje, ne dulje od 12 tjedana. Lokalne antibiotike također ne treba primjenjivati kao

terapiju održavanja (Brackenbury 2016). Kad god je to moguće, umjesto antibiotika u lokalnoj terapiji valja primjenjivati učinkovite alternative (Walsh i sur. 2016).

11. ZAKLJUČAK

Akne je multifaktorijalna bolest i njena patogeneza je složena. Mnogi endogeni i egzogeni čimbenici utječu na razvoj akne što otvara brojne nove mogućnosti za razvoj ciljane terapije. Akne je donedavno smatrana bolešću rezerviranom isključivo za doba adolescencije, no incidencija akne u odrasloj dobi je u porastu, posebice u žena. U zapadnim civilizacijama koje pripisuju veliku važnost fizičkoj ljepoti akne ima izrazito negativan psihosocijalni utjecaj na oboljelog. S obzirom na nemogućnost prikrivanja kožnih lezija, posebice onih koje zahvaćaju kožu lica, akne negativno djeluje na samopouzdanje oboljelih osoba i može utjecati na njihov emocionalni, obiteljski i poslovni život. Nažalost, tijekom bolesti je u mnogim slučajevima kroničan. Bolesnike treba informirati o svim terapijskim mogućnostima i pristupiti njihovom liječenju s mnogo empatije i razumijevanja.

12. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Zrinki Bukvić Mokos, na materijalima, uputama i smjernicama koje su mi bile od velike pomoći u pisanju ovog rada.

Posebno želim zahvaliti svojim roditeljima koji su mi pružili veliku podršku tijekom studija.

Zahvaljujem se svojoj bližoj obitelji i prijateljima jer su vjerovali u mene.

Zahvaljujem također i svojim kolegicama za prijateljstvo bez kojeg ovaj studij za mene ne bi bio isti.

Smooth sea never made a skillful sailor. (engleska poslovice)

13. LITERATURA

1. Aizawa, H., & Niimura, M. (1995). Elevated Serum Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) Levels in Women with Postadolescent Acne. *J Dermatol*, 22(4), 249-252.
2. Anderson, K. M., & Liao, S. (1968). Selective Retention of Dihydrotestosterone by Prostatic Nuclei. *Nature*, 219(5151), 277-279.
3. Basta – Juzbašić, A. i sur. (2014), Bolesti lojnica; akne i srodne bolesti, Basta - Juzbašić A., Dermatovenerologija, Zagreb, Medicinska naklada
4. Bataille, V., Snieder, H., Macgregor, A., Sasieni, P., & Spector, T. (2002). The Influence of Genetics and Environmental Factors in the Pathogenesis of Acne: A Twin Study of Acne in Women. *J Invest Dermatol*, 119(6), 1317-1322.
5. Baulieu, E., Thomas, G., Legrain, S. i sur. (2000). Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA Sulfate, and Aging: Contribution of the DHEAge Study to a Sociobiomedical Issue. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97, 4279-84.
6. Bowe, W. P., Joshi, S. S., & Shalita, A. R. (2010). Diet and acne. *J Am Acad Dermatol*, 63, 124-41.
7. Brackenbury, J. (2016). Recommended topical treatments for managing adult acne in women. *Nurse Prescribing*, 14(3), 126-129.
8. Capitanio, B., Sinagra, J. L., Ottaviani, M., Bordignon, V., Amantea, A. & Picardo, M. (2009). Acne and smoking. *Dermato-Endocrinology*, 1(3), 129-135.
9. Capitanio, B., Sinagra, J. L., Bordignon, V., Fei, P. C., Picardo, M., & Zouboulis, C. C. (2010). Underestimated clinical features of postadolescent acne. *J Am Acad Dermatol*, 63(5), 782-788.
10. Cappel, M. (2005). Correlation Between Serum Levels of Insulin-like Growth Factor 1, Dehydroepiandrosterone Sulfate, and Dihydrotestosterone and Acne Lesion Counts in Adult Women. *Arch Dermatol*, 141(3), 333-338.
11. Chen, W., Zouboulis, C., Fritsch, M., Kodelja, V., & Orfanos, C. (1998). Heterogeneity and Quantitative Differences of Type 1 5 α -Reductase Expression in Cultured Skin Epithelial Cells. *Dermatology*, 196(1), 51-52.
12. Chuh, A. A., Zawar, V., Wong, W. C., & Lee, A. (2004). The association of smoking and acne in men in Hong Kong and in India: A retrospective case--control study in primary care settings. *Clin Exp Dermatol*, 29(6), 597-599.

13. Cordain, L., Lindeberg, S., Hurtado, M., Hill, K., Eaton, S. B., & Brand-Miller, J. (2002). Acne Vulgaris. *Arch Dermatol*, 138(12).
14. Crave, J. C. (1995). Differential effects of insulin and insulin-like growth factor I on the production of plasma steroid-binding globulins by human hepatoblastoma- derived (Hep G2) cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 80(4), 1283-1289.
15. Culp, L., Tuchayi, S. M., Alinia, H., & Feldman, S. R. (2015). Tolerability of Topical Retinoids: Are There Clinically Meaningful Differences Among Topical Retinoids? *J Cutan Med Surg*, 19(6), 530-538.
16. Cunliffe, W., Holland, D., Clark, S., & Stables, G. (2000). Comedogenesis: Some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol*, 142(6), 1084-1091.
17. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J*. 1979;1:1109-10
18. Danby, F. W. (2008). Diet and acne. *Clin Dermatol*, 26(1), 93-96.
19. Dawson, AL. & Dellavalle, RP. (2013) Acne vulgaris. *Br Med J*, 346, f2634
20. Dessinioti, C., & Katsambas, A. D. (2010). The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: Facts and controversies. *Clin Dermatol*, 28(1), 2-7.
21. Do, T. T., Zarkhin, S., Orringer, J. S., Nemeth, S., Hamilton, T., Sachs, D., Kang, S. (2008). Computer-assisted alignment and tracking of acne lesions indicate that most inflammatory lesions arise from comedones and de novo. *J Am Acad Dermatol*, 58(4), 603-608.
22. Dréno, B., Layton, A., Zouboulis, C., López-Estebarez, J., Zalewska-Janowska, A., Bagatin, E., Harper, J. i sur. (2013). Adult female acne: A new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 27(9), 1063-1070.
23. Dumont-Wallon, G. & Dreno, B.(2008) Specificity of acne in women older than 25 years. *PresseMed*. 37:585-91.
24. Freedberg, I. M., Tomic-Canic, M., Komine, M., & Blumenberg, M. (2001). Keratins and the Keratinocyte Activation Cycle. *J Invest Dermatol*, 116(5), 633-640.
25. Fritsch, M., Orfanos, C. E., & Zouboulis, C. C. (2001). Sebocytes are the Key Regulators of Androgen Homeostasis in Human Skin. *J Invest Dermatol*, 116(5), 793-800.

26. Ganceviciene, R., Graziene, V., Fimmel, S., & Zouboulis, C. (2009). Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol*, 160(2), 345-352.
27. Giltay, E. J., & Gooren, L. J. (2000). Effects of Sex Steroid Deprivation/Administration on Hair Growth and Skin Sebum Production in Transsexual Males and Females. *J Clin Endocrinol Met*, 85(8), 2913-2921.
28. Giovannucci, E., Pollak, M., Liu, Y., Platz, EA., Majeed, N., Rimm, EB.,
i sur. (2003). Nutritional predictors of insulin-like growth factor I and their relationships to cancer in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12, 84-9.
29. Goulden, V., McGeown, CH. & Cunliffe WJ. (1999). The familial risk of adult acne: A comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol*, 141(2), 297-300.
30. Goulden, V., Clark, SM. & Cunliffe, WJ. (1997) Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol*, 136, 66-70.
31. Graeber, M., Lui, Y. & Gore, B. (2014) Administration of adapalene and benzoyl peroxide for the long-term treatment of acne vulgaris. <http://tinyurl.com/hmudrgo> (pristupljeno 19.2.2016.)
32. Haider, A. & Shaw, JC. (2004) Treatment of acne vulgaris. *JAMA*, 292(6), 726–35.
33. Handelman, GJ., Packer, L. & Cross, CE. (1996) Destruction of tocopherols, carotenoids and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr*, 63, 559-65.
34. Harrington, C. (1997). Post-adolescent acne and marital break-up. *Br J Dermatol*, 137(3), 478-479.
35. Hartmann, S., Lacorn, M., & Steinhart, H. (1998). Natural occurrence of steroid hormones in food. *Food Chem*, 62(1), 7-20.
36. Herane, M. I., & Ando, I. (2003). Acne in Infancy and Acne Genetics. *Dermatology*, 206(1), 24-28.
37. Hoeffler, U. (1977). Serotyping of *Propionibacterium acnes* and related microbial species. *FEMS Microbiol Lett*, 2(1), 5-9.
38. Holzmann R, Shakery K. Postadolescent acne in females. *Skin Pharmacol Physiol* 2014; 27(Suppl. 1): 3–8.
39. James, WD. (2005) Clinical practice: Acne. *N Eng J Med*, 352(14), 1463–72.

40. Jarrousse, V., Castex-Rizzi, N., Khammari, A., Charveron, M., & Dréno, B. (2007). Modulation of integrins and filaggrin expression by *Propionibacterium acnes* extracts on keratinocytes. *Arch Dermatol Res*, 299(9), 441-447.
41. Jeremy, A. H., Holland, D. B., Roberts, S. G., Thomson, K. F., & Cunliffe, W. J. (2003). Inflammatory Events Are Involved in Acne Lesion Initiation. *J Invest Dermatol*, 121(1), 20-27.
42. Joint Formulary Committee, (2016) British National Formulary (online). London: BMJ Group and Pharmaceutical Press. <http://tinyurl.com/ou27t5p> (pristupljeno 19.2.2016.)
43. Jugeau, S., Tenaud, I., Knol, A., Jarrousse, V., Quereux, G., Khammari, A., & Dreno, B. (2005). Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol*, 153(6), 1105-1113.
44. Khunger N, Kumar C. A clinic-epidemiological study of adult acne: Is it different from adolescent acne? *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78:335-41.
45. Kim, GK. & Michaels, BB. (2012) Post-adolescent acne in women: more common and more clinical considerations. *J Drugs Dermatol*, 11, 708–713.
46. Kim, J., Ochoa, M., Krutzik, S. R., Takeuchi, O., Uematsu, S., Legaspi, A. J. sur. (2002). Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. *J Immunol*, 169(3), 1535-1541.
47. Klaz, I., Kochba, I., Shohat, T., Zarka, S., & Brenner, S. (2006). Severe Acne Vulgaris and Tobacco Smoking in Young Men. *J Invest Dermatol*, 126(8), 1749-1752.
48. Kligman, AM. (1992). Post-adolescent acne in women. *Cutis*, 48, 75-7.
49. Kronic, A., Ciurea, A., & Scheman, A. (2008). Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone. *J Am Acad Dermatol*, 58(1), 60-62.
50. Kunynetz, RA. (2004) A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett*, 9(3), 1–4.
51. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L et al. (2009) New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Experim Dermatol*, 18, 821-832.
52. Layton, A. & Mawson R. (2013) Adult acne. *World Clin Dermatol.*, 1(1):128-43.
53. Layton, A., Henderson, C., & Cunliffe, W. (1994). A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol*, 19(4), 303-308.

54. Lee, S. E., Kim, J., Jeong, S. K., Jeon, J. E., Yoon, H., Jeong, M., & Lee, S. H. (2010). Protease-activated receptor-2 mediates the expression of inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, and matrix metalloproteinases in keratinocytes in response to *Propionibacterium acnes*. *Arch Dermatol Res*, 302(10), 745-756.
55. Lucky, A. W. (2004). Quantitative Documentation of a Premenstrual Flare of Facial Acne in Adult Women. *Arch Dermatol*, 140(4).
56. Makrantonaki, E., Ganceviciene, R., & Zouboulis, C. C. (2011). An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermato-Endocrinology*, 3(1), 41-49.
57. Makrantonaki, E., Vogel, K., Fimmel, S., Oeff, M., Seltmann, H., & Zouboulis, C. C. (2008). Interplay of IGF-I and 17 β -estradiol at age-specific levels in human sebocytes and fibroblasts in vitro. *Exp Gerontol*, 43(10), 939-946.
58. Mallon, E., Newton, JN., Klassen, A., Stewart-Brown, SL., Ryan, TJ., & Finlay, AY. (1999). The quality of life in acne: A comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol*, 140(4), 672-676.
59. Mardešić, D. i sur. (2003), Bolesti endokrinog sustava, Mardešić D., Pedijatrija, Zagreb, Školska knjiga
60. Mills, C. M., Peters, T. J., & Finlay, A. Y. (1993). Does smoking influence acne? *Clin Exp Dermatol*, 18(2), 100-101.
61. Monfrecola, G., Riccio, G., Savarese, C., Posteraro, G., & Procaccini, E. (1998). The Acute Effect of Smoking on Cutaneous Microcirculation Blood Flow in Habitual Smokers and Nonsmokers. *Dermatology*, 197(2), 115-118.
62. Motoyoshi, K. (1983). Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalene and oleic acid peroxides. *Br J Dermatol*, 109(2), 191-198.
63. Mudiyanse, S. E., Elsner, P., Thiele, J. J., & Hamburger, M. (2003). Ultraviolet A Induces Generation of Squalene Monohydroperoxide Isomers in Human Sebum and Skin Surface Lipids In Vitro and In Vivo. *J Invest Dermatol*, 120(6), 915-922.
64. Nast, A., Dréno, B., Bettoli, V., Degitz, K., Erdmann, R., Finlay, A. Y., Gollnick, H. i sur. (2012). European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 26, 1-29.
65. Norris, J., & Cunliffe, W. (1988). A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol*, 118(5), 651-659.

66. Orentreich, N., & Durr, N. P. (1974). The Natural Evolution of Comedones Into Inflammatory Papules and Pustules. *J Invest Dermatol*, 62(3), 316-320.
67. Ottaviani, M., Alestas, T., Flori, E., Mastrofrancesco, A., Zouboulis, C. C., & Picardo, M. (2006). Peroxidated Squalene Induces the Production of Inflammatory Mediators in HaCaT Keratinocytes: A Possible Role in Acne Vulgaris. *J Invest Dermatol*, 126(11), 2430-2437.
68. Perkins, A., Cheng, C., Hillebrand, G., Miyamoto, K., & Kimball, A. (2010). Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 25(9), 1054-1060.
69. Plunkett, A. i sur. (1999). The frequency of common non-malignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia. *J Dermatol*, 38, 901–908.
70. Poli, F., Dreno, B., & Verschoore, M. (2001). An epidemiological study of acne in female adults: Results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 15(6), 541-545.
71. Pappas, A., Johnsen, S., Liu, J., & Eisinger, M. (2009). Sebum analysis of individuals with and without acne. *Dermato-Endocrinology*, 1(3), 157-161.
72. Preneau, S., Dessinioti, C., Nguyen, JM., Katsambas, A. & Dreno, B. (2013) Predictive markers of response to isotretinoin in female acne. *Eur J Dermatol*, 23, 478–486.
73. Purdy, S. & de Berker, D. (2011) Acne vulgaris. *BMJ Clinical Evidence* 01, 1714-1718.
74. Saint-Jean, M., Ballanger, F., Nguyen, J., Khammari, A., & Dréno, B. (2010). Importance of spironolactone in the treatment of acne in adult women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 25(12), 1480-1481.
75. Sansone, G., & Reisner, R. M. (1971). Differential Rates of Conversion of Testosterone to Dihydrotestosterone In Acne and in Normal Human Skin- a Possible Pathogenic Factor in Acne. *J Invest Dermatol*, 56(5), 366-372.
76. Sardana, K., Sharma, R. C., & Sarkar, R. (2002). Seasonal Variation in Acne Vulgaris- Myth or Reality. *J Dermatol*, 29(8), 484-488.
77. Schafer, T., Nienhaus, A., Vieluf, D., Berger, J., & Ring, J. (2001). Epidemiology of acne in the general population: The risk of smoking. *Br J Dermatol*, 145(1), 100-104.

78. Seirafi, H., Farnaghi, F., Vasheghani-Farahani, A., Alirezaie, N., Esfahanian, F., Firooz, A., & Ghodsi, S. Z. (2007). Assessment of androgens in women with adult-onset acne. *Int J Dermatol*, 46(11), 1188-1191.
79. Shalita, A. (2001) The integral role of topical and oral retinoids in the early treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 15(Suppl 3), 43–9.
80. Shaw, JC. & White, LE. (2001) Persistent acne in adult women. *Arch Dermatol*, 137, 1252-53.
81. Shaw, J. C. (2000). Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: A retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol*, 43(3), 498-502.
82. Smith, R. N., Mann, N. J., Braue, A., Mäkeläinen, H., & Varigos, G. A. (2007). The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: A randomized, investigator-masked, controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 57(2), 247-256.
83. Stern, R. S. (1992). The prevalence of acne on the basis of physical examination. *J Am Acad Dermatol*, 26(6), 931-935.
84. Smith, K. R., & Thiboutot, D. M. (2007). Thematic review series: Skin Lipids. Sebaceous gland lipids: Friend or foe? *J Lipid Res*, 49(2), 271-281.
85. Stoll S, Shalita AR, Webster GF, Kaplan R, Danesh S, Penstein A: The effect of the menstrual cycle on acne. *J Am Acad Dermatol* 2001;6:957–960.
86. Tavakkol, A., Varani, J., Elder, J. T., & Zouboulis, C. C. (1999). Maintenance of human skin in organ culture: Role for insulin-like growth factor-1 receptor and epidermal growth factor receptor. *Arch Dermatol Res*, 291(12), 643-651.
87. Theilig, C., Bernd, A., Ramirez-Bosca, A., Görmär, F., Bereiter-Hahn, J., Keller-Stanislawski, B., Holzmann, H. (2009). Reactions of Human Keratinocytes in vitro after Application of Nicotine. *Skin Pharmacol Physiol*, 7(6), 307-315.
88. Thiboutot, D., Gollnick, H., Bettoli, V., Dréno, B., Kang, S., Leyden, J. J., i sur. (2009). New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol*, 60(5).
89. Thiboutot, D., Gilliland, K., Light, J., & Lookingbill, D. (1999). Androgen Metabolism in Sebaceous Glands From Subjects With and Without Acne. *Arch Dermatol*, 135(9).

90. Thielitz, A. & Gollnick, H. (2008) Topical retinoids in acne vulgaris: Update on efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol*, 9(6), 369–81.
91. Walsh, T. R., Efthimiou, J., & Dréno, B. (2016). Systematic review of antibiotic resistance in acne: An increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis*, 16(3).
92. Wiesner, J., & Vilcinskas, A. (2010). Antimicrobial peptides: The ancient arm of the human immune system. *Virulence*, 1(5), 440-464.
93. Williams, C., & Layton, A. M. (2006). Persistent Acne in Women. *Am J Clin Dermatol*, 7(5), 281-290.
94. Zouboulis, C. C., Eady, A., Philpott, M., Goldsmith, L. A., Orfanos, C., Cunliffe, W. C., & Rosenfield, R. (2005). What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol*, 14(2), 143-143
95. Zouboulis, C. C. (2004). Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol*, 22(5), 360-366.
96. Zouboulis, C. C., & Piquero-Martin, J. (2003). Update and Future of Systemic Acne Treatment. *Dermatology*, 206(1), 37-53.

14. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 19. svibnja 1990. godine u Zagrebu. Završila sam osnovnu i srednju školu u Velikoj Gorici. Upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu 2009. godine. Govorim engleski i talijanski jezik.